

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THESE

N°

755

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

Mohammad AZIME ZADE EMTIAZI

Né le 25 Septembre 1928, à MECHED (Iran)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES APNEES SURVENUES
APRES ADMINISTRATION INTRA-PERITONEALE
DE NEOMYCINE

Président : Monsieur M. FEVRE (Professeur)

D. P. TAIB

8 Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI°

1961

2

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

par

Mohammad AZIME ZADE EMTIAZI

Né le 25, septembre 1928 à MECHED (Iran)

--:

Présentée et soutenue publiquement

le

--:

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES APNEES SURVENUES

APRES ADMINISTRATION INTRA-PERITONEALE

DE NEOMYCINE

--:

Président : Monsieur M. FEVRE (Professeur)

--:

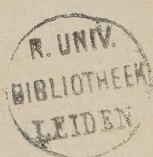
D.P. TAIB

8, rue Casimir-Delavigne

PARIS

1961.

162



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu)	PATEL
(Saint-Antoine)	GOSSET (J)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J).
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin)	BROUET
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(St-Antoine)	KOURILSKY (R)
(Boucicaut)	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutri- tion (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque)	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal)	VARANGOT
obstétricales (Foch)	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE -(J)

	MM.
Hygiène des collectivités.....	DEPARIS
(ch. à t. pers.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ
Pathologie et thép. générales.....	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Physiologie.....	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.).....	PARROT
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESCREZ (H)
Technique chirurgicale.....	LEGER
Thérapeutique.....	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES
MM.

	(CABROL (C)
Anatomie.....	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Melle P) pr. s. ch.
Anatomie pathologique.....	(BUSSER (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie.....	(VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr. s. ch.
Bactériologie.....	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr. s. ch.
Biochimie médicale.....	(POLONOVSKI (J) m. conf.
	(SCHAPIRA (G) pr.t.p.
	(DENOIX (P)
Carcinologie.....	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie.....	LEDoux-LEBARD (G)
Embryologie.....	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie.....	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J) (CORNET (A) (BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L) (BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch. (HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M) (ALBAHARY (C) (LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G) (MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J) (BREGEAT (P) (SARAUX (H) (JUDET (R) (RAMADIER (J) (DEBAIN (J) (BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J) (FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G) (SCHNEIDER (J)
Histologie.....	
Hydrologie.....	
Hygiène.....	
Maladies infectieuses.....	
Médecine légale.....	
Médecine du travail.....	
Neurologie.....	
Obstétrique.....	
Ophtalmologie.....	
Orthopédie.....	
Oto-rhino-laryngologie.....	
Parasitologie.....	
Pathologie chirurgicale.....	
Pathologie exotique.....	

	MM.
	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
Pathologie expérimentale.....	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(PLAS (F)
Pathologie expérimentale.....	(RICHT (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
	(CATINAT (J)
Pathologie médicale.....	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H) m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture.....	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J) pr.s.ch.
Pharmacologie.....	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie.....	(DEJOURS (P)
Physique médicale.....	(GOUGEROT (L) m.conf.
Pneumo-phtisiologie.....	(KREIS (B)
Psychiatrie.....	(FICHOT (P)
Psychiatrie infantile.....	(DUCHE (D)
Rhumatologie.....	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie.....	(CHAPUT (Mme A) m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique.....	(LAMOTTE (M)
Urologie.....	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)	Clinique	(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	obstétricale	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)		(RAVINA (J)
Clinique	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
chirurg.	(PADOVANI (P)	ophthalmol.	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique oto-}	(MADURO (R)
	(ROUX (M)	rhino-laryng.)	
	(VERNE (J.M)	Clinique pé- }	
	(HAGUENEAU (J)	diatrique et }	(LAPLANE (R)
	pr.s.ch.	puériculture }	
Clinique	(DOMART (A)	Clinique	
médicale	(PERRAULT (M)	psychiatrique }	(BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique	
	(THIEFFRY (S)	urologique }	(KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
 Biochimie médicale..... ETTORI (J) pr. à t.pers.
 Pathologie chirurgicale..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)
 Secrétaires..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL(G)
 Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
 de la bibliothèque..... M. le Dr. HAHN (A)
 Conservateurs..... Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires..... Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H),
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
 qui lui seront présentées, doivent être considérées
 comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur
 donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

A mes Beaux-Parents,

Avec mes plus affectueux
sentiments.

A ma Femme,

A qui j'offre cette vie médicale,

Avec toute ma tendresse.

A mon Frère,

Avec ma très affectueuse gratitude pour tous les sacrifices qu'il a consentis pour moi.

A mes Soeurs,

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M. FEVRE,

Professeur de Clinique chirurgicale
infantile et orthopédique à la
Faculté de Médecine de Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse,

En hommage de notre respec-
tueuse reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de Rennes
et à son Doyen,
Monsieur le Professeur LAMACHE,

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine
de Tours
et à son Directeur,
Monsieur le Professeur ARON,

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

En reconnaissance de leur
enseignement et de leurs
précieux conseils.

A Monsieur le Docteur CLAMENGIRAND,

Chirurgien de l'Hôpital de Royan,
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,

A Monsieur le Docteur BOUCHER,

Anesthésiste à l'Hôpital de Royan,

Qui ont été pour moi de
véritables amis et
éducateurs,

Avec ma profonde gratitude.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES APNEES SURVENUES
APRES ADMINISTRATION INTRA-PERITONEALE
DE NEOMYCINE

- : -

- I -

INTRODUCTION.

-:-

C'est en mars 1949 que WAKSMAN et LECHE-VALIER annoncèrent la découverte de la néomycine.

Il s'agissait d'un nouvel antibiotique tiré d'un actinomyces très voisin du *Streptomyces fradiae*, et qui présentait in vitro des propriétés bactéricides extrêmement puissantes. Ces propriétés, surtout, s'exerçaient sur un nombre élevé de germes microbiens, aussi bien Gram-positif que Gram-négatif, et en particulier vis-à-vis de ceux qui se montraient streptomycino-résistants. On voyait donc déjà là un moyen d'éviter ou de surmonter la streptomycino-résistance.

Enfin, les germes sensibles à la néomycine paraissaient ne pas développer de résistance vis-à-vis de ce nouvel antibiotique.

La néomycine, enfin, se révélait posséder une propriété exceptionnelle pour un antibiotique, à savoir la conservation d'une activité pratiquement totale aussi bien en solution aqueuse, que dans les autres véhicules médicamenteux habituellement utilisés.

Dans le traitement de la tuberculose expérimentale, la néomycine se révéla

bientôt active. Mais en même temps, un certain degré de toxicité fut évident : effets ototoxiques, effets néphrotoxiques. Ce qui excluait, des indications courantes du nouvel antibiotique, le traitement antibacillaire. WAISBREN et SPINK, en effet, sur 63 cas traités, constatèrent que sept tuberculeux n'avaient tiré aucun bénéfice du produit. CARR et BROWN, dans cette indication, constatèrent après quatre à six semaines de traitement par la néomycine, des signes d'atteinte rénale, et même une surdité partielle et définitive dans quatre cas. D'autres indications furent alors recherchées : infections génito-urinaires, préparation pré-opératoire à la chirurgie intestinale, POTH a bien montré l'efficacité de la néomycine sur la flore intestinale, après administration buccale du produit.

On arriva ainsi à un autre emploi de la néomycine : son administration intra-péritonéale au cours d'interventions chirurgicales sur les voies digestives.

Mais si l'effet bactéricide a été satisfaisant, dans quelques cas, un accident thérapeutique est survenu, sous la forme d'apnée.

Certes, ce type d'observation reste rare, et même exceptionnel ; mais la complication semble assez sérieuse pour que l'on renonce à cette indication per-opératoire de la néomycine.

Un fait, pourtant, doit être souligné : ces accidents n'ont été signalés que par les auteurs Anglo-Saxons, et nous n'en avons pas trouvé, en particulier, d'exemples en France. Pourtant les auteurs lyon-

nais FRANCILLON, GENEST, PELLERAT indiquaient en 1955 qu'ils avaient utilisé pendant toute une année la néomycine en chirurgie intestinale. Faut-il alors incriminer les effets de l'anesthésie associée, dont la technique diffère de l'autre côté de l'Atlantique ?

Il est vrai que les auteurs français tenant compte de l'importante toxicité de l'antibiotique pour le rein et le système nerveux, renoncent à la voie parentérale mais constatent que l'utilisation par voie buccale est dépourvue de toute toxicité, car l'absorption par l'intestin est pratiquement nulle. La seule contre-indication a paru être l'occlusion intestinale. Dans 17 observations, l'antibiotique a été efficace, comme l'ont montré les coprocultures. On n'a observé ni diarrhée cholériforme, ni modification du temps de coagulation et du temps de prothrombine.

o

HISTORIQUE

Il est de courte durée, puisque la découverte de la néomycine, nous l'avons dit, remonte à 1949 et a été due à WASKMAN et LECHEVALIER. Ces auteurs la présentaient comme un nouvel antibiotique efficace vis-à-vis des souches streptomycino-résistantes.

Puis, en 1951, E.J. POTH, S.M. FROMM et R.G. MARTIN ont montré tout le parti à tirer de la néomycine en chirurgie abdominale, le traitement antibiotique préopératoire assurant une désinfection totale intra-intestinale. Mais il s'agissait

encore d'administration par voie buccale : et nous avons vu que ce mode d'introduction n'est pas toxique, puisque l'absorption de l'antibiotique par la muqueuse digestive est très réduite.

DUNCAN, CLANCY, WOLGAMOT et BEIDLEMAN, en 1951 toujours, faisaient état des résultats obtenus par eux avec la néomycine chez dix malades atteints d'infections de localisations et de nature microbienne diverses, mais où prédominaient les déterminations urinaires. L'antibiotique était administré par voie intra-musculaire, en injections répétées toutes les six heures, pendant trois à neuf jours, à des doses variant entre 5000 et 100000 unités. Les propriétés bactéricides du nouvel antibiotique, annoncées par WASKMAN et LECHEVALIER furent ainsi largement confirmées.

Nous avons déjà indiqué qu'en 1955, FRANCILLON, GENEST et PELLERAT publiaient les heureux résultats d'un an d'utilisation de la néomycine en chirurgie intestinale, sans aucun incident toxique. Mais ici encore, la voie orale fut employée.

C'est en septembre 1956, que PRIDGEON, pour la première fois utilisant la néomycine par voie intra-péritonéale, observait une très curieuse complication : un arrêt de la respiration, qu'il pensait pouvoir attribuer à l'antibiotique et à son mode d'administration. A la suite de ce cri d'alarme, chirurgiens et anesthésistes furent alertés, et d'autres observations suivirent :

- en 1957, ce fut la publication de l'observation de B.M. WEBBER, concernant une pause respiratoire à la suite de l'adminis-

tration intra-péritonéale de néomycine.

- Cette même année 1957, le cas de W.H. MIDDLETON, D.D. MORGAN, J. MOYERS, montrant que cette apnée apparue après administration de néomycine, pouvait être heureusement influencée par la néostigmine ; mais on peut ici discuter de la responsabilité de l'antibiotique, puisque le malade avait également reçu per-opératoirement une dose de succinylcholine, les curarisants de cette série pouvant à eux seuls entraîner une dépression du centre respiratoire, et être combattus dans cette action par la néostigmine.

- Toujours en 1957, E.J. POTH fait le point de l'antisepsie intestinale, tandis que R. GILLOT décrit un cas d'arrêt respiratoire après administration intra-péritonéale de néomycine, décrit par WEBBER.

- L'année 1958, voit paraître plusieurs écrits signés C.B. PITTINGER et J.P. LONG sur la question qui nous occupe : ces auteurs soulignent les dangers de la néomycine intra-péritonéale au cours de l'anesthésie à l'éther, et précisent un effet de blocage neuromusculaire du nouvel antibiotique.

- De 1959, date l'observation de W. Ph. G. JONES, qui montre que la pause respiratoire par néomycine peut être efficacement combattue par l'administration de calcium.

- Enfin, encore en 1959, nous trouvons le cas de C.H. FREDELL et B.L. Mac ELROY, relatant, une fois encore, une crise d'apnée lors de l'administration intra-péritonéale de néomycine.

Ces observations demeurent donc rares en chiffre absolu. Mais il faudrait pouvoir préciser, pour en apprécier exactement la réelle fréquence, le rythme avec lequel la néomycine continue à être utilisée par voie intra-péritonéale en chirurgie. Si cet emploi est fréquent, il est évident que les accidents apnéiques sont rares.

Mais si, comme cela semble le cas en France, où ce type de complication ne paraît pas avoir été observé - ou, en tous cas, pas signalé dans la littérature - l'emploi de la néomycine per-opératoire reste très limité, alors vraiment les accidents apparaîtront comme relativement fréquents, ce qui commandera l'abstention pure et simple de l'antibiotique par cette voie d'administration.

o

Les publications que nous avons pu consulter nous ont incité à entreprendre ce travail, et à lui donner le plan suivant :

- rappel des propriétés thérapeutiques de la néomycine, d'où dérivera cette indication chirurgicale particulière, laparotomies indiquées pour une affection digestives.

- exposé des observations d'apnée au cours de l'administration intra-péritonéale de l'antibiotique,

- enfin, discussion du mécanisme physiopathogénique qui préside à ce type d'accident apnéique, un effet de type curarisant ayant été attribué parfois à la néomycine,

avec, pour conséquence, une action de paralysie partielle ou totale au niveau de la jonction myoneurale.

Aussi exceptionnels que semblent être ces accidents, il nous a paru intéressant de leur consacrer une étude, qui pose, en effet, des problèmes d'ordre pratique, mais aussi des problèmes d'ordre théorique importants.

- II -

LA NEOMYCINE

- : -

Nous avons dit que c'est en 1949 que WASKMAN et LECHEVALIER ont découvert la néomycine, tirée d'un *Actinomyces* très voisin du *Streptomyces fradiae*. In vitro, l'antibiotique présentait des propriétés bactéricides très puissantes, s'exerçant sur un nombre considérable de germes microbiens Gram-positif et Gram-négatif, et en particulier sur les bactéries streptomycino-résistantes. Enfin, la néomycine ne semblait pas favoriser le développement d'une résistance microbienne. Cliniquement pourtant, WAISBREN et SPINK devaient reconnaître à la néomycine une efficacité bactéricide, mais aussi une toxicité réelle qui ne permettait pas d'en recommander l'usage habituel. Atteinte rénale, surdité partielle et irréversible, tels furent les premiers accidents toxiques, signalés. Mais on attribua ces accidents toxiques à la présence d'impuretés, à des difficultés de fabrication industrielle que la science des ingénieurs devait surmonter en quelques mois. Une fois ces problèmes techniques résolus, écrivaient les auteurs, la néomycine apporterait une contribution considérable et sans doute définitive à la lutte antituberculeuse.

Si la chimiothérapie antituberculeuse a rapidement progressé, il ne semble pas que

ce soit grâce à la néomycine, qui, par contre, connut d'autres indications : en particulier, les infections génito-urinaires, les infections cutanées.

Cette fois, les résultats ont été spectaculaires. LIVINGOOD a traité 95 cas de dermatoses infectieuses diverses, avec dans 88 cas une guérison obtenue en trois à six jours ; sept échecs seulement, dans des infections relevant du streptocoque hémolytique.

Etendant leur champ d'observations, ces auteurs firent ensuite état de 264 malades traités par application locale, cutanée, de néomycine, sans aucun incident toxique.

KILE et ROCKWELL ont traité 722 malades atteints d'infections cutanées diverses sans accident non plus.

DUNCAN et ses collaborateurs ont traité 54 cas d'infections diverses; génito-urinaires, rénales et vésicales surtout des pneumonies, des plaies infectées, des abcès, de causes microbiennes diverses, avec d'excellents résultats et un seul accident : une hypo-acousie d'ailleurs réversible avec hyperazotémie. Le produit avait été administré par voie intramusculaire, à des doses allant de 4000 Unités (chez le nourrisson) à 100000 Unités chez l'adulte, toutes les six heures, pendant trois à neuf jours. Lorsque l'infection était due à un germe sensible, il a suffi de quatre injections de 100000 Unités à six heures d'intervalle, suivies d'injections de 50000 à 100000 Unités à douze heures d'intervalle pendant encore cinq à sept jours. Naturellement comme dans toute antibiothérapie, la posologie varie

avec les résultats cliniques observés, et les concentrations humorales obtenues : enfin, aussi, avec la sensibilité du germe pathogène responsable et établie in vitro.

Les taux de néomycine dans le sang et l'urine augmentent progressivement ; ils atteignent leur maximum en 48 à 72 heures. Puis ce taux demeure stable avec l'administration de doses toutes les six ou douze heures.

Les concentrations sériques maxima varient entre 4 et 10 Unités par cc, mais en cas d'insuffisance de la fonction rénale, elles peuvent atteindre et dépasser 16 Unités par cc. Dans les urines, on trouve des concentrations maxima variant entre 26 et 410 Unités par cc.

Après l'arrêt du traitement, on trouve encore dans le sérum sanguin des quantités dosables de néomycine, 24 à 36 heures après la dernière prise. Quant à l'excrétion urinaire de l'antibiotique, elle se poursuit encore, à doses dégressives, 48 à 72 heures après la fin du traitement.

La voie intramusculaire ne semble donc pas comporter d'effets toxiques. Par voie buccale, on assure une désinfection intestinale pré-opératoire des plus complètes, sans non plus de risques toxiques.

La voie intra-péritonéale, elle, semble beaucoup plus dangereuse, comme les observations qui suivent paraissent le prouver.

- III -

OBSERVATIONS

-:-

L'observation princeps a été celle de PRIDGEON, en 1956 ; elle était peu détaillée, mais déjà contenait l'essentiel : la possibilité de voir survenir une phase d'apnée au cours d'une intervention à abdomen ouvert, alors que l'on avait instillé dans la cavité péritonéale une solution de néomycine. Ce cas eut surtout pour intérêt d'éveiller l'attention des chirurgiens et des anesthésistes, et de susciter d'autres publications, les unes concernant des cas cliniques, les autres, des constatations expérimentales ou des théories physiologiques.

o

Cas de B.M. WEBBER

Publié en 1957, il était considéré comme le sixième cas connu d'arrêt respiratoire consécutif à l'administration intra-péritonéale de néomycine sous anesthésie générale. Parmi les cinq autres cas connus et antérieurement signalés, il s'agissait :

- deux fois de nourrissons, avec évolution fatale de l'apnée ;

- deux adultes, qui avaient reçu par voie intra-péritonéale la dose de 3 g de

néomycine. Tous deux ont survécu, mais dans un cas l'arrêt de la respiration s'est prolongé trois heures, et dans l'autre 48 heures.

Le cinquième malade enfin avait reçu deux grammes de sulfate de néomycine par voie intra-péritonéale à la suite d'une laparotomie. La pause respiratoire qui suivit se prolongea pendant six heures, elle s'était instituée dans les 10 minutes consécutives à l'administration de l'antibiotique.

Tous les malades présentant une apnée consécutive à l'administration intrapéritonéale de néomycine avaient été anesthésiés. On peut donc admettre une potentialisation de la toxicité de l'antibiotique par les anesthésiques, ou encore, un effet dépresseur sur le centre respiratoire sur lequel agissent différents produits administrés simultanément.

Le cas de WEBBER concernait une femme de 65 ans, qui subit une ré-intervention pour cure d'un rétrécissement sur l'anastomose après colectomie gauche pour cancer. La cavité péritonéale était contaminée par des matières fécales.

Le chirurgien injecte 50 cc d'une solution à 1 p.100. Mais par erreur, la solution est à 10 p.100 et non à 1 p.100. Ainsi, 5 grammes de néomycine sont introduits dans la cavité péritonéale ouverte. Dix minutes plus tard s'instaure un arrêt de la respiration, la malade est immédiatement mise en respiration artificielle, qui a dû être prolongée pendant quinze heures. A aucun moment on n'a noté de signe cardiovasculaire. L'intubation, l'in-

halation de CO₂ ayant échoué, on fait une trachéotomie, puis une respiration contrôlée. L'apnée totale persiste alors que la conscience réapparaît. La guérison a été obtenue sans séquelles.

o

Cas de MIDDLETON, MORGAN et MOYERS

Un homme de 75 ans est hospitalisé d'urgence pour une plaie abdominale que le malade s'est faite lui-même avec une arme à feu. La plaie siège dans le flanc gauche et laisse passer une masse importante d'anses grêles. La pression artérielle est alors à 9/6. On installe une perfusion de dextran à 5 p.100 et on intervient immédiatement.

L'anesthésie est mise en route au pentothal sodique, 300 mg et entretenue ensuite au cyclopropane ; on fait un goutte-à-goutte intra-veineux continu de succinylcholine pour assurer la relaxation nécessaire à l'intubation endotrachéale. On fait une respiration assistée pendant toute l'intervention abdominale, qui se prolonge pendant deux heures et demie. Elle consiste en une résection partielle du côlon et l'obturation de nombreuses perforations du grêle. On donne 1500 cc de sang total et la pression artérielle est stabilisée à 10/11 pour la maxima.

Peu avant la fermeture du péritoine, on donne 2 g de néomycine en instillation dans la cavité péritonéale. On arrête alors le succinylcholine, dont on a donné au total 350 mg. Pendant la suture de la

paroi, le malade réagit au tube endotrachéal et respire spontanément très bien. Mais 15 minutes après l'administration de néomycine, au moment des sutures cutanées, la pression artérielle maxima tombe de 10 à 70 mm Hg et le malade entre en apnée. On fait immédiatement une respiration artificielle sous oxygène, et on établit un goutte-à-goutte de Levarténol. Cette réanimation se poursuit pendant 90 minutes, au bout desquelles des mouvements respiratoires faibles mais spontanés apparaissent. On remplace l'oxygène par de l'air pendant de courtes périodes de temps après que la respiration spontanée se soit rétablie, mais l'amplitude ne s'améliore pas. Pendant trois heures post-opératoires, on n'observe ni réaction au tube endotrachéal ni mouvements volontaires de la face et des membres. La pression était basse, et seulement maintenue par le Levarténol.

On discute alors des causes de cette apnée :

l'apnée et l'hypotension ont pu provenir d'un effet curarisant de la néomycine; bien que les doses administrées aient été faibles, de l'ordre de 2 g, elles ont été absorbées par une cavité abdominale traumatisée. Ce qui a pu permettre au produit d'atteindre la circulation sanguine en grande quantité et d'y maintenir une concentration élevée. On discute aussi de la possibilité d'un effet antagoniste à exercer sur cet effet curarisant de la néomycine ; ce que l'on rechercha avec 0,3 mg de sulfate d'atropine en injection intraveineuse ; puis, à deux minutes d'intervalle, avec des doses de 0,1 mg de néostigmine. Après la dose totale de 0,5 mg de néostigmine, les mouvements respiratoires avaient nettement augmenté d'amplitude,

et le malade pouvait à nouveau déglutir. Après la dose de 1 mg de néostigmine, l'amplitude respiratoire était pratiquement redevenue normale. Le malade bougeait sa tête et cherchait à se débarrasser du tube endotrachéal. Peu après, la respiration restant normale, le malade avait repris conscience, il obéissait à des ordres verbaux, mais il fallut poursuivre les hypertenseurs pour maintenir une tension artérielle satisfaisante ; des transfusions sanguines furent sans effet. Et finalement le malade devait succomber 23 heures après la fin de l'intervention. Toutefois la respiration est demeurée normale jusqu'au décès. La mort a été due à un état de choc apparu, lorsque la perfusion de Levartenol se boucha et ne put être reprise suffisamment vite.

Il n'en reste pas moins que cette apnée secondaire à l'introduction de 2 g de sulfate de néomycine en instillation dans une cavité abdominale traumatisée, avait bien répondu à l'administration de néostigmine; celle-ci agissant sur l'effet curarisant de la néomycine.

o

Cas de W.P.G. JONES

Un nouveau-né d'un jour, pesant 3 kg, est soumis à une laparotomie exploratrice pour une occlusion intestinale probable.

Après l'injection intra-veineuse de 0,1 mg d'atropine, on institue l'anesthésie avec 10 mg de solution à 0,5 p.100 de pento-thal sodique, et on poursuit par le cyclo-

propane endo-trachéal. La respiration est contrôlée ou assistée en circuit demi-fermé. La relaxation est assurée pendant l'intervention par des doses renouvelées de succinylcholine, au total 40 mg. Le nouveau-né respire, remue ses membres. On constate une atrésie du grêle, ce qui commande une excision du segment sténosé et une anastomose bout-à-bout. L'intervention se poursuit pendant deux heures et demie. Immédiatement avant la fermeture, l'enfant bougeait spontanément et respirait, on notait cependant une rigidité de la paroi abdominale. Aussi pour faciliter la suture, on donna une nouvelle dose de 10 mg de succinylcholine ; en même temps, environ 100 mg de solution de néomycine à 0,5 p.100 ont été instillés dans la cavité péritonéale.

En cinq minutes, apparut une extrême flaccidité de la paroi abdominale et des membres, et les mouvements respiratoires cessèrent pendant trente minutes. Lorsqu'ils reprirent, ils étaient faibles, inefficaces. Dès que la respiration artificielle était interrompue, l'enfant se cyanosait intensément. On fit une transfusion de 65 cc de sang total et une injection de 70 mg de caféine en doses fractionnées, sans amélioration nette. Trois heures après la fin de l'intervention, l'état de l'enfant ne s'était pas modifié. On fit alors une perfusion intraveineuse lente de calcium, sous la forme de 200 mg d'une solution de gluconate de calcium à 10 p.100 avec un résultat spectaculaire : en dix secondes, les mouvements respiratoires devinrent plus profonds, l'enfant prit une coloration satisfaisante en respirant l'air de la pièce. Les membres retrouvèrent leur tonus,

avec bientôt des mouvements spontanés. L'amélioration se maintint, et le tube endotrachéal fut retiré trente minutes plus tard.

Neuf jours plus tard, une nouvelle laparotomie devint nécessaire pour vérification de l'anastomose et réalisation d'une jéjunostomie. La même technique anesthésique fut réalisée pour une intervention qui se prolongea trois heures et cette fois il fallut administrer 100 mg de succinylcholine en doses fractionnées.

On n'instilla pas de néomycine dans la cavité péritonéale. Immédiatement après la suture cutanée, l'enfant respirait spontanément, bougeait volontairement ses membres, et conservait une coloration satisfaisante. On retira le tube endotrachéal, la respiration spontanée demeura normale, et dans les suites opératoires, aucun incident apnéique ne fut observé.

o

Cas de C.H. FREDELL et B.L. Mac ELROY

Il est assez curieux de constater, étant donné l'extrême rareté des accidents apnéiques à la suite de l'instillation intrapéritonéale de néomycine, qu'un groupe d'auteurs ait pu, à lui seul, en observer deux cas.

C'est ce qui a eu lieu pour C.H. FREDELL et B.L. Mac ELROY.

Ces auteurs constatent, tout d'abord,

que l'emploi de l'instillation intra-péritonéale de la néomycine a eu des effets extrêmement intéressants ; en abaissant notablement le taux de mortalité par péritonite.

Toutefois, les observations publiées concernant des accidents d'apnée associés à l'administration intra-péritonéale de néomycine doivent retenir l'attention.

Des travaux expérimentaux, poursuivent les auteurs, ont été entrepris, dans le but d'élucider l'étiologie de ces curieux accidents.

L'action de la néomycine semble être potentialisatrice vis-à-vis des agents anesthésiques. Ou encore, l'antibiotique pourra s'ajouter à l'action de ceux-ci, entraînant alors un effet de blocage neuromusculaire.

Il semble en outre que la présence de lésions péritonéales favorise et accélère l'absorption de l'antibiotique, ce qui abaisserait considérablement les quantités nécessaires à la production de l'apnée.

Les faits cliniques et les recherches expérimentales semblent par ailleurs prouver que ce type d'apnée par néomycine répond bien au méthylsulfate de néostigmine.

C.H. FREDELL et B.L. Mac ELROY décrivent deux observations personnelles très analogues aux précédentes, dont nous n'avons malheureusement pas pu prendre directement connaissance (elles ont été publiées dans le South western Med., El Paso, Texas, 1959)

La conclusion a été que les dangers de l'instillation intra-péritonéale de néomycine au cours d'une anesthésie générale, en présence de lésions péritonéales, dépassent de loin les bénéfices à retirer de cette méthode...

- IV -

DISCUSSION

- : -

L'apnée provoquée par l'instillation endopéritonéale de néomycine au cours d'une intervention chirurgicale sur les voies digestives, et donc d'une anesthésie profonde et prolongée, risque donc :

- d'une part, de prendre une allure inquiétante par sa prolongation, par la nécessité de la mise en oeuvre de méthodes de réanimation, l'administration d'antagonistes de cet effet curarisant excessif;

- d'autre part, dans quelques cas d'entraîner la mort de l'opéré, déjà gravement diminué dans ses défenses organiques et par la maladie causale, et par le choc opératoire, et par l'anesthésie prolongée et profonde nécessitée par une intervention choquante d'une durée de plusieurs heures.

Les accidents d'apnée ainsi provoqués n'ont aucune parenté avec les complications toxiques susceptibles d'être observées lors de l'administration intramusculaire de la néomycine :

- surdité partielle, réversible ou non,
- atteinte rénale, avec apparition d'hyperazotémie.

Dans le cas d'administration intra-péri-

tonéale d'une solution de néomycine au cours d'une anesthésie prolongée, comportant habituellement des curarisants, chez un sujet traumatisé par une lésion intestinale grave et étendue, tout se passe non pas comme si la néomycine acquérait soudain une particulière nocivité, mais plutôt comme si sa présence rendait brusquement toxique le cocktail lytique et anesthésique jusque-là bien supporté par le malade. Association, addition des effets, accumulation, voire aussi potentialisation, tels sont les éléments à discuter dans la physiopathogénie des accidents apnéiques observés.

Car, pris individuellement, les divers produits administrés n'ont pas agi sur le centre respiratoire pour le déprimer, voire le paralyser totalement.

Ce n'est donc que par la simultanéité de leurs divers effets que ces produits ont pu avoir sur la fonction respiratoire une action aussi profonde que celle qui se trouve à l'origine d'arrêts respiratoires prolongés parfois pendant plusieurs heures consécutives.

o

Il y a eu les recherches expérimentales de C.B. PITTINGER et J.P. LONG, en association avec J.R. MILLER:

Action de blocage neuromusculaire de la néomycine.

Ces auteurs ont pu établir sans discussion possible que la néomycine exerce un effet du type curarisant sur la jonction

myoneurale. Cet effet peut être suivi d'une paralysie partielle, ou totale.

Mais les doses auxquelles la néomycine est administrée ne semblent pas, par elles-mêmes, devoir être rendues responsables de cet effet curarisant. Il faut donc que les circonstances qui entourent leur administration, et qui ne sont pas constantes (la rareté des accidents apnéiques le prouve) soient, elles favorisantes. Comme toujours devant un pareil problème pharmacologique, de potentialisation des effets, deux ordres d'action sont possibles :

- ou bien l'organisme est sensibilisé vis-à-vis de doses généralement bien tolérées, mais qui, pour des raisons à préciser deviennent brusquement toxiques,

- ou bien des doses données dans des conditions normales deviennent hyperactives parce qu'elles sont mieux utilisées.

Première hypothèse :

Les doses données sont habituellement bien tolérées ; elles deviennent hyperactives, et donc toxiques, parce qu'elles sont cette fois administrées dans des conditions particulières, qui en augmentent l'activité.

Les observations que nous avons rapportées plus haut répondent toutes à un même type circonstanciel : affection intestinale grave, plaie par arme à feu, occlusion néonatale, cancer.

On peut donc déjà admettre une sensibilité particulière de l'opéré.

Mais surtout, c'est en fin d'intervention prolongée que les accidents d'apnée se sont produits. A ce moment, le malade avait déjà reçu divers anesthésiques locaux et généraux, du pentothal sodique intra-veineux, du cyclopropane en circuit semi-ouvert ou fermé, et surtout, des curarisants destinés à relâcher la paroi abdominale, à assurer le silence viscéral qui facilite la chirurgie.

On sait combien le maniement des curarisants est délicat : entre la dose utile pour assurer le relâchement souhaité, et la dose qui va provoquer les effets toxiques du curare, en particulier au niveau du centre respiratoire, la marge est étroite : elle l'est davantage encore lorsqu'il s'agit d'un sujet traumatisé, choqué, qui en est à sa deuxième ou troisième heure d'intervention et d'anesthésie.

W. Ph. G. JONES pense, à la suite de ses observations cliniques, à la suite des travaux expérimentaux de PITTINGER et LONG, que l'action curarisante exercée par la néomycine au niveau de la jonction myoneurale ou bien ne peut avoir lieu qu'à des doses dépassant celles qui sont utilisées en clinique humaine, ou bien, si les doses restent modérées, qu'en présence d'autres curarisants. De toute façon, il y aurait potentialisation, sans qu'on puisse affirmer que l'apnée observée est due à l'action curarisante de la néomycine, ou à l'action curarisante des produits utilisés per-opératoirement pour assurer le relâchement des structures dans le champ opératoire. La néomycine semble bien avoir permis la potentialisation de ses effets curarisants propres ou de ceux des produits utilisés, type succinylcholine ;

ou encore, la néomycine a permis à ce premier d'assurer une action beaucoup plus forte que celle correspondant aux doses administrées. Il y a bien potentialisation de l'effet de blocage neuromusculaire.

Le raisonnement pathogénique reste cependant faible, du fait que des apnées ont été observées après l'administration de la seule succinylcholine, sans néomycine associée. C'est ce que FOLDES et ses collaborateurs ont bien montré en décrivant la dépolarisation exercée par les curarisants de synthèse.

Si l'action de blocage neuromusculaire de la néomycine est vraiment potentialisée par l'anesthésie à l'éther, et par les autres curarisants, elle est, par contre combattue efficacement par deux types fort différents d'antagonistes :

- la néostigmine,
- le calcium.

La seconde hypothèse pathogénique consiste à considérer que les doses de néomycine reçues ne pouvaient en elles-mêmes pas exercer d'effet curarisant, pas plus qu'une potentialisation avec les autres anesthésiques, analeptiques reçus simultanément par l'opéré, n'est intervenue. Mais puisque les propriétés curarisantes de la seule néomycine ont été démontrées, expérimentalement il est vrai, on peut aussi admettre que l'administration intrapéritonéale, sur une cavité abdominale traumatisée, ouverte, a permis une absorption beaucoup plus complète qu'elle n'aurait eu lieu dans une cavité abdominale saine.

Le résultat en serait alors analogue à

celui qui aurait été atteint avec des doses beaucoup plus élevées, massives, de l'antibiotique.

C'est en somme ce qui a eu lieu dans l'une des observations rapportées, celle de WEBBER, dans laquelle le chirurgien a, par erreur, injecté la néomycine en solution non pas à 1 p.100 comme il le croyait, mais à 10 p.100. Il y a donc eu une dose d'antibiotique dix fois plus élevée que celle reconnue tolérée.

On sait que dans les accidents thérapeutiques toxiques, deux circonstances ont à intervenir, étant supposé que la dose administrée était dans les limites normales :

- ou bien l'organisme a fait preuve d'une particulière sensibilité,

- ou bien les conditions ont permis une absorption plus complète d'une dose normale, que celle habituellement observée .

Ces cavités abdominales pathologiques, infectées, traumatisées, ouvertes, offrent peut-être des voies d'introduction multipliées accrues du produit qui, ainsi, atteint rapidement des concentrations très élevées dans les liquides organiques. Ce qui revient aux mêmes résultats que ceux atteints par des doses très importantes, dépassant les marges de la tolérance.

Cette explication de doses trop élevées, parce que trop absorbées et utilisées, trouve une justification pensons-nous, dans les travaux de SCHATTEN.

Cet auteur propose de traiter les péritonites par la néomycine administrée par

voie intra-péritonéale, mais les doses utilisées ont été inférieures à celles qui provoquèrent des accidents apnéiques. Et, par ailleurs, les malades n'étaient ni laparotomisés, ni anesthésiés, deux circonstances aggravant l'effet curarisant possible de la néomycine.

-:-

- V -

CONCLUSIONS

--

I - La néomycine, antibiotique découvert en 1949, est dotée de propriétés bactéricides très intenses et étendues aux germes gram-positif et aux germes gram-négatif, et aussi aux germes stromptomycino-résistants. Elle est actuellement utilisée dans le traitement d'infections diverses, génito-urinaires, cutanées, et aussi en chirurgie, car elle assure une stérilisation satisfaisante, pré-opératoire, des voies digestives.

II - Les auteurs anglo-saxons ont signalé ces dernières années l'intérêt de l'instillation intra-péritonéale, per-opératoire, d'une solution de néomycine, ce qui réduirait considérablement les risques de péritonite post-opératoire. Mais cette méthode a été grevée de quelques accidents d'apnée, les uns réversibles, les autres mortels.

III - Il était intéressant de préciser les circonstances étiologiques dans lesquelles de tels accidents respiratoires risquent de se produire. Il s'agissait chaque fois de lésions digestives graves : occlusion néonatale par sténose du grêle, néo, plaies multiples par arme à feu. L'intervention s'est prolongée plusieurs heures, nécessitant une respiration contrôlée, de fortes doses d'anesthésiques, d'analeptiques, de curarisants aussi.

IV - Il semble aujourd'hui bien établi que c'est par la potentialisation de ses effets curarisants que la néomycine a pu provoquer ces apnées : soit que les autres médications administrées s'ajoutent aux effets de l'antibiotique, soit que celui-ci connaisse une absorption particulièrement massive du fait de l'introduction dans une cavité péritonéale très pathologique.

V - Sur le plan pratique, les dangers de la néomycine par voie intra-péritonéale au cours d'une intervention abdominale majeure sont suffisants - bien que rarement observés - pour que l'on renonce à la néomycine dans ces conditions bien déterminées.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : M. FEVRE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

G.G. DUNCAN, C.F. CLANCY, J.R. WOLGAMOT,
B. BEIDLEMAN

Neomycin : results of clinical use
in 10 cases.

Journ. Am. Med. Assoc., CXLV,
pages 75-80, 13 janvier 1951

J. FRANCILLON, GENEST, PELLERAT

Un an d'utilisation de la néomycine
en chirurgie intestinale.

Soc. Chir.Lyon, 20 janvier 1955.

C.H. FREDELL, B.L. Mac ELROY

Apnea associated with the intra-
peritoneal use of neomycin.

South. Western. Med., XL,
pages 503-504, août 1959

R. GILLOT

Arrêt respiratoire après administra-
tion intra-péritonéale de néomycine.

Presse Médicale, LXV, page 1781,
2 novembre 1957

W.Ph.G. JONES

Calcium treatment for ineffective
respiration resulting from adminis-
tration of neomycin.

Journ. Am. Med. Assoc., CLXX,
pages 943-944, 20 juin 1959

- W.H. MIDDLETON, D.D. MORGAN, J. MOYERS
Neostigmine therapy for apnea occurring after administration of neomycin.
Journ. Am. Med. Assoc., CLXV,
pages 2186-2187, 28 décembre 1957
- C.B. PITTINGER, J.P. LONG
Danger of intra-peritoneal neomycin during ether anesthesia.
Anesth. Analg., XXXVII, pages 276-282
sept. oct. 1958
- C.B. PITTINGER, J.P. LONG
Neuromuscular blocking action of neomycin sulfate.
Antibiotics Chemoth., VIII,
pages 198-203, avril 1958
- E.J. POTH
Critical analysis of intestinal antiseptics.
Journ. Am. Med. Assoc., CLXIII,
pages 1317-1322, 13 avril 1957
- J.E. PRIDGEON
Respiratory arrest thought to be due to intraperitoneal neomycin.
Surgery, XL, pages 571-574
septembre 1956
- E.J. POTH, S.M. FROMM, R.G. MARTIN
Neomycin, and adjunct in abdominal surgery.
South. Med. Journ., XLIV, page 226,
mars 1951
- S.A. WAKSMAN, H.H. LECHEVALIER
Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria.
Science, CLX, page 305, mars 1949

B.M. WEBBER

Respiratory arrest following intra-
peritoneal administration of neomycin.
Arch. of Surgery, LXXV,
pages 174-176, août 1957

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I - Introduction.....	17
II - La néomycine.....	24
III - Observations.....	27
IV - Discussion.....	36
V - Conclusions	43
VI - Bibliographie.....	45

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui ne seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

